

Le remodelage : une explication de l'altération progressive de la fonction respiratoire dans l'asthme ?

Le remodelage bronchique recouvre les modifications de structure des bronches non réversibles sous l'action des bronchodilatateurs. Il repose sur des anomalies de la membrane basale sous-épithéliale, de la matrice extracellulaire, des vaisseaux, du muscle lisse bronchique et des cellules glandulaires (v. fig.). Le retentissement clinique du remodelage n'est pas définitivement établi. On suppose qu'il est à l'origine de la perte de réversibilité de l'obstruction bronchique que l'on observe au fil de l'évolution de la maladie asthmatique, et de la diminution plus importante du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) sur le long terme observée chez l'asthmatique par rapport à la population générale.¹

LES ANOMALIES CONSTATÉES

Anomalies des cellules épithéliales bronchiques : la desquamation des cellules épithéliales bronchiques est constante dans l'asthme. On retrouve au minimum un détachement des cellules épithéliales de la membrane basale, et des modifications fonctionnelles impliquant la production de cytokines et de facteurs de croissance. Cette lésion de l'épithélium, qui devrait aboutir à des processus de réparation, est accompagnée d'une dysrégulation des mécanismes de régénération de l'épithélium, avec notamment une diminution du processus d'apoptose qui entretient l'activation de l'épithélium lésé. Celui-ci produit notamment des facteurs de croissance qui activent la production de matrice extracellulaire par les fibroblastes tels que l'EGF (*epidermal growth factor*), le TGF- β (*transforming growth factor* β), le FGF (*fibroblast growth factor*) et l'endothéline. La sécrétion de ces facteurs serait normale dans un processus harmonieux de réparation mais, ici, en raison de la survie anormale de cet épithélium lésé, ce processus est rapidement excessif et anarchique. La production de TGF- β notamment est corrélée avec le degré de fibrose sous-épithéliale.²

Sous l'action de ces facteurs de croissance, les cellules mésenchymateuses produisent collagène, fibres élastiques, protéoglycanes et autres protéines de la matrice. En plus des facteurs de croissance connus depuis longtemps, l'IL 11 (interleukine 11), produite par les cellules épithéliales bronchiques, semble jouer un rôle important dans l'organisation du remodelage bronchique.

Épaississement de la membrane basale : c'est une caractéristique de la bronche de l'asthmatique, qui survient de façon précoce et est présente dès le stade d'asthme léger persistant. Cet épaississement correspond à un dépôt de collagène I et de collagène III, de fibronectine et de tenascine. On a longtemps pensé que cet épaississement pouvait en soi être à l'origine de l'altération de la fonction respiratoire. Cependant, il semble actuellement que ces remaniements ont un retentissement fonctionnel moins important que les remaniements du muscle lisse bronchique.¹

Matrice extracellulaire : l'examen de biopsies bronchiques de sujets asthmatiques a permis de montrer que les fibres

élastiques sont fragmentées, désorganisées ou absentes, en raison d'une destruction accrue (élastolyse), mais aussi en raison de l'intrication avec les fibres de collagène.²

Cette destruction et cette désorganisation des fibres élastiques ont un impact important sur la géométrie et la distensibilité des voies aériennes et pourraient altérer la fonction respiratoire.

Les études en microscopie électronique montrent que le collagène de la sous-muqueuse n'est pas normal. Il y a de plus des dépôts de fibronectine, de laminine et de tenascine en excès, anarchiques, participant à la matrice extracellulaire désorganisée et fragmentée. Les taux de fibronectine sont corrélés à ceux de TGF β dans le liquide de lavage alvéolaire.

Vaisseaux : le nombre et la taille des vaisseaux sont augmentés dans les bronches des asthmatiques, notamment chez les patients morts par asthme. Néanmoins la place de l'angiogenèse et de la néovascularisation dans l'asthme n'est pas claire.¹

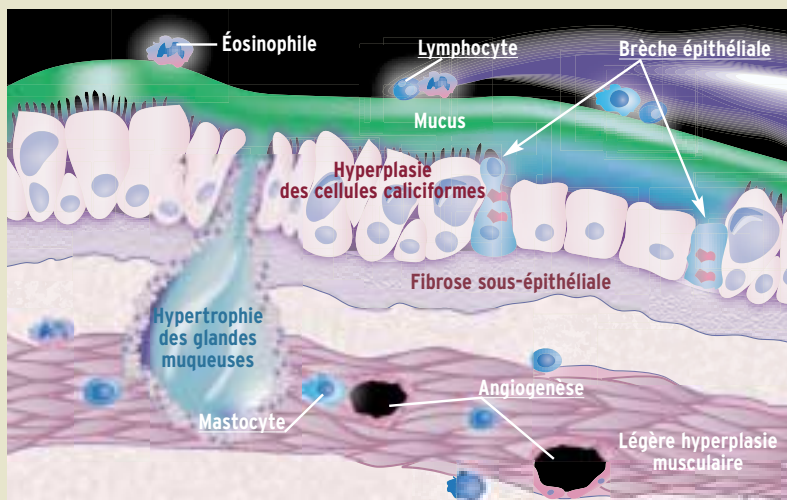


Figure Représentation des différentes composantes du remodelage bronchique dans l'asthme.

Muscle lisse : l'hypertrophie et l'hyperplasie du muscle lisse bronchique ont été rapportées après examen de pièces d'autopsie par rapport à des asthmatiques morts d'autres causes. Les études animales ont clairement démontré que l'exposition allergénique prolongée pouvait être à l'origine de ces modifications du muscle lisse asthmatique. Les cellules musculaires lisses hyperplasiques produisent à leur tour des facteurs susceptibles d'aggraver le remodelage, en particulier des facteurs de croissance, mais aussi des métalloprotéases et leurs inhibiteurs, dans des proportions anormales et impropres.

Glandes muqueuses : l'hyperplasie des cellules caliciformes est constante, et on les retrouve jusqu'aux bronchioles d'où elles sont normalement absentes.² Les glandes muqueuses sont deux fois plus grandes dans les bronches segmentaires d'asthmatiques par rapport aux sujets normaux. Les modèles animaux d'exposition allergénique ont permis de reproduire cette hyperplasie des cellules caliciformes et une augmentation de production de mucus.

UNE PHYSIOPATHOLOGIE COMPLEXE

Mastocytes et remodelage : les mastocytes semblent jouer un rôle important dans l'activation des cellules mésenchymateuses. Ces cellules infiltrant le muscle lisse de l'asthmatique, et la tryptase qu'elles sécrètent est un facteur important dans l'activation de la prolifération des fibroblastes et des cellules musculaires lisses bronchiques. De plus, la tryptase induit la production de protéines de la matrice extracellulaire. Enfin, les cellules musculaires lisses activées par la tryptase acquièrent un effet pro-inflammatoire propre.³

Fibroblastes et myofibroblastes : ces cellules contribuent au remodelage bronchique en sécrétant les composants de la

matrice extracellulaire, élastine, fibronectine, laminine notamment. Le nombre de myofibroblastes retrouvés dans les bronches de sujets asthmatiques est augmenté, et il est corrélé avec la taille de la membrane basale. En plus de leur action dans le remodelage proprement dit, ces cellules ont une action pro-inflammatoire, via la sécrétion de cytokines et de chimiokines.

Protéases et inhibiteurs de protéases : les métalloprotéases de la matrice (MMP) dégradent sélectivement les composants de celle-ci. Elles jouent un rôle crucial dans le trafic des cellules inflammatoires et de structure. Une rupture de la balance entre MMP et leurs inhibiteurs contribue aux lésions épithéliales et au remodelage. MMP9 en particulier dégrade les collagènes de types IV et V, les protéoglycanes, l'élastine. Un excès d'inhibiteur tissulaire des métalloprotéases de la matrice (TIMP)-1 par rapport à MMP9, retrouvé dans l'asthme stable, contribuerait à une augmentation des dépôts de matrice extracellulaires en inhibant non seulement MMP9 mais aussi d'autres MMP.⁴

CONCLUSION

Le remodelage bronchique est une dimension de l'asthme récemment décrite qui pourrait rendre compte de la perte progressive de la fonction respiratoire chez l'asthmatique. Sa physiopathologie est complexe ; elle est en cours de démantèlement. Le diagnostic peut en être fait par l'absence de réversibilité de l'obstruction chez un patient ayant une hyperréactivité et d'une inflammation bronchique par ailleurs spécifiques de l'asthme. Plus précisément, le développement de l'imagerie par tomographie par densitométrie permettant une définition fiable et reproductible au niveau des voies aériennes, même distales, pourrait donner dans les années qui viennent des

possibilités de diagnostic précoce et de suivi du remodelage de façon non invasive.⁵ Enfin, la biopsie bronchique, seule à même de prouver les modifications structurales de la paroi bronchique, reste l'examen de référence pour ce diagnostic. Cet examen est cependant inutile en pratique courante et doit être réservé à des fins de recherche.

L'effet du traitement, notamment anti-inflammatoire, est difficile à évaluer, car s'il est réel il ne peut s'apprécier que sur le long terme par rapport à des patients de sévérité identique mais non traités, ce qui est à l'évidence impossible actuellement. Cependant, l'efficacité des corticoïdes dans la prévention du remodelage chez l'animal est un argument supplémentaire pour un traitement précoce et continu de l'asthme persistant.

Antoine Magnan

EA 3287, université de la Méditerranée service de pneumo-allergologie
hôpital Sainte-Marguerite
270, bd de Sainte-Marguerite 13009
Marseille Courriel : antoine.magnan@ap-hm.fr

1. Lazaar AL, Panettieri RA Jr. Is airway remodeling clinically relevant in asthma? *Am J Med* 2003;115:652-9.
2. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003 ; 123:417S-22S.
3. Berger P, Girodet PO, Begueret H, et al. Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell chemotaxis. *FASEB J* 2003;17:2139-41.
4. Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1945-50.
5. Berger P, Laurent F, Begueret H, et al. Structure and function of small airways in smokers: relationship between air trapping at CT and airway inflammation. *Radiology* 2003;228:85-94.